

Einfluss körperlicher Aktivität auf die klinische Pharmakokinetik: theoretische Aspekte und praktische Beispiele

H. J. Koch

Zusammenfassung

Der Einflussfaktor Sport auf die Pharmakokinetik gewinnt durch aktive Freizeitgestaltung zunehmend an Bedeutung. Da viele – auch ältere – Mitbürger sportlich aktiv sind, spielen diese Effekte durchaus eine praktische Rolle. Sport kann grundsätzlich auf allen Ebenen von LADME (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus, Elimination) verändernd eingreifen, wobei es im Einzelfall schwierig ist, den Beitrag der Komponenten abzuschätzen. Die physikochemischen Eigenschaften und der Applikationsmodus bestimmen maßgeblich die Wirkung körperlicher Aktivität auf die Pharmakokinetik. Die klinische Relevanz hängt in erster Linie von der therapeutischen Breite ab. Pharmaka mit enger therapeutischer Breite, z.B. Fingerhutpräparate, Theophyllin, Insulin, Antiepileptika oder Antiarrhythmika, können durch sportliche Betätigung veränderte Blutspiegel hervorrufen. Die experimentelle Untersuchung des Einflussfaktors Bewegung und die Simulation von Blutspiegelkurven können einen Beitrag dazu leisten, die medikamentöse Therapie von Freizeitsportlern langfristig sicherer zu gestalten.

Schlüsselwörter: Pharmakokinetik, Simulation, Blutspiegelkurven, körperliche Aktivität

HELIOS Klinikum Aue, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Einleitung

Die galenischen und biologischen Faktoren Freisetzung, Absorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination können die Pharmakokinetik beeinflussen und bestimmen die Blutspiegelkurve eines Xenobiotikums. Da sportliche Aktivität die zugrundeliegenden physiologischen Vorgänge auf verschiedenen Ebenen verändert, lässt sich daraus auch auf eine zusätzliche Variabilität pharmakokinetischer Charakteristiken schließen. Da Sport für viele Menschen zur Freizeitgestaltung gehört, wird der Arzt zwangsläufig mit der Frage, inwieweit körperliche Tätigkeit die Kinetik eines Medikaments beeinflusst, immer häufiger konfrontiert. Die vorliegende Arbeit versucht, einen Überblick über wichtige Ergebnisse zur Thematik Sport und Pharmakokinetik zu geben und die klinische Relevanz einzuordnen.

Physiologische Grundlagen

Die Freisetzung aus der galenischen Formulierung (Liberation L) und die Resorption (Absorption A) eines Pharmakons nach oraler Gabe im Magen-Darm-Trakt hängen von biologischen Faktoren wie Motilität, Metabolismus durch Darm-/Bakterienenzyme oder Schleimhautdurchblutung sowie den physikochemischen Eigenschaften des Pharmakons (z.B. Molekulargewicht, Lipophilie, pK-Werte [Anmerkung: starke Säure = pK_a niedrig; Säurestärke + Basenstärke = 14; $pK_a + pK_b = 14$] der Verbindung, galenische Hilfsstoffe) ab. Die Temperaturerhöhung um

etwa 1 bis 2 Grad oder mechanische Erschütterung können theoretisch bei sehr langsam freisetzenden Formulierungen eine Rolle spielen. Darüber hinaus ist der Diffusionsprozess per se temperaturabhängig. Während die Motilität durch körperliche Aktivität nur geringfügig verringert wird, nimmt die Schleimhautdurchblutung deutlich ab [9]. Je nachdem, ob die Resorption durch die lokale Perfusion oder die transmembranöse Diffusion bestimmt wird, kann man daher eine verringerte oder verbesserte Resorption erwarten.

Da die intramuskuläre und subkutane Resorption vor allem unter dem Einfluss der lokalen Durchblutung stehen, lässt sich eine beschleunigte Resorption bei Muskelarbeit ableiten [13, 29]. Kompliziertere Verhältnisse liegen bei der transdermalen Resorption vor. Die Hauttemperatur, der Hydratationszustand der Haut, der lokale Blutfluss und mechanische Faktoren (Einmassieren, Defekt des Stratum corneum, lokale Entzündung) verändern in unterschiedlichem Ausmaß die Resorption [21]. Weitere wichtige Aspekte stellen die galenische Formulierung (Hilfsstoffe) und die ausgewählte Hautstelle dar.

Das fiktive Verteilungsvolumen V_d eines Pharmakons vergrößert sich mit abnehmender Proteinbindung – die Menge der freien Substanz steigt. Bei höherem Körpergewicht nimmt der relative Fettanteil zu und somit vergrößert sich entsprechend das V_d lipophiler Pharmaka. Die Geschwindigkeit der Verteilung wird vor allem vom Blutfluss und der Löslichkeit im Blut bestimmt. Weitere Faktoren, die den Verteilungsvorgang beeinflussen, sind

Influence of physical exercise on clinical pharmacokinetics: also a geriatric problem

H. J. Koch

Abstract

The influence of sport on pharmacokinetics has gained increasing importance. Being physically active as well, these effects are also of practical relevance in the elderly. As a rule, physical activity may have an effect on different levels of LADME (liberation, absorption, distribution, metabolism, elimination). However, it is difficult to assess the individual contribution of each level. The physico-chemical properties of a drug and the mode of administration are decisive factors which determine the overall influence of sport on pharmacokinetics. The clinical relevance of this effect is particularly due to the width of the therapeutic window. Drugs with a narrow therapeutic window such as digitalis, theophyllin, insulin, anti-arrhythmic or anti-epileptic drugs may show substantially changed blood levels after physical activity. Experimental trials and simulations of concentrations vs. time curves may improve safety and tolerability of long-term drug therapy in those who have integrated sport as part of their lifestyle.

Key words: pharmacokinetics, simulation, blood levels, physical exercise

NeuroGeriatric 2013; 10 (3): 107–112
© Hippocampus Verlag 2013

der pH-Wert und die Temperatur. Durch den Flüssigkeitsverlust bei akuter Belastung kommt es zunächst zu einer relativ gesteigerten Proteinkonzentration [11]. Andererseits werden saure Pharmaka durch die unter körperlicher Aktivität vermehrt freigesetzten Fettsäuren aus der Proteinbindung verdrängt [8]. In Abhängigkeit von den pK-Werten einer Verbindung verändert der pH-Wert eines Gewebes auch den Ionisationsgrad einer Substanz, d. h. in einem sauren Milieu sind saure Substanzen (ASS; $pK_a=3,49$) wenig ionisiert und damit besser transmembranös gewebeängig. Der Gesamteffekt auf den Verteilungsvorgang hängt entscheidend von den physikochemischen Eigenschaften des jeweiligen Xenobiotikums ab.

Der hepatische Metabolismus spielt eine zentrale Rolle für den Verlauf der Blutspiegelkurve. Handelt es sich um Pharmaka mit hoher hepatischer Extraktion E, wie es z. B. für Lidocain oder Propranolol zutrifft, bestimmt in erster Linie der Blutfluss die Metabolisierungsrate (perfusionlimitierte Elimination). Umgekehrt wird bei niedriger Extraktion, wie es für Diazepam zutrifft, die enzymatische Stoffwechsellkapazität (Anmerkung: Als Modellschubstanz für oxidativen Stoffwechsel wurde früher häufig Antipyrin [Phenazon] gewählt) neben Diffusions- und Proteinbindungseigenschaften zum limitierenden Faktor. Während körperlicher Belastung nimmt der hepatische Blutfluss ab [33]. Damit verringert sich vor allem die Stoffwechselrate der Medikamente mit hoher Extraktion. Die mit sportlicher Aktivität einhergehende Erhöhung der Körpertemperatur bewirkt umgekehrt eine gesteigerte enzymatische Aktivität, die bei niedriger Extraktion überwiegt.

Der renale Blutfluss verringert sich – so wie der hepatische Blutfluss – durch sportliche Aktivität [27]. Insgesamt kann man daraus theoretisch folgern, dass sich die Filtration und Sekretion bei Pharmaka mit hoher renaler

Leber	Reduktion des hepatischen Blutflusses
Lunge	Zunahme der Clearance und inhalierten Stoffmengen
Niere	Reduktion der renalen Perfusion, der glomerulären Filtration und der Urinproduktion; Abnahme des Urin-pHs
Magen/Darm	Verringerung der gastrointestinalen Durchblutung, verzögerte Entleerung, verbesserte Dissolution und Diffusion
Blut/Gewebe	Zunahme der Durchblutung aktiver Gewebe, relative Zunahme der Albuminkonzentration und der freien Fettsäuren
Haut/Muskel	Verstärkte Durchblutung und Diffusion

Tab. 1: Für die Pharmakokinetik relevante physiologische Veränderungen während sportlicher Aktivität

Parameter	Abkürzung	Anmerkung
Maximale Konz.	C_{max}	Maß für Resorptionsgeschwindigkeit
Zeit bis zur max. Konz.	T_{max}	Maß für Resorptionsgeschwindigkeit
Fläche unter der Kurve	AUC	Ausmaß der Verfügbarkeit
Halbwertszeit	HWZ, $t_{1/2}$	Ein-kompartiment-Modell: $HWZ = \ln 2 / k_e$
Eliminationskonstante	k_e	$Cl = V_d \cdot k_e$, $MRT = 1 / k_e$
Verteilungsvolumen im steady state in der β -Phase	$V_d, V_1(V_2)$ V_{dss} $V_{d\beta}$	$C_0 = D / V_d$ (1-Kompartiment-Modell) $V_{dss} = MRT \cdot Cl$ Abhängig von der Elimination
Clearance	Cl	$Cl_{ges} = F \cdot D / AUC$ (F=Verfügbarkeit)
Mittlere Verweilzeit	MRT	$MRT = \ln(t \cdot C_{d0}) / AUC$
Extraktionsquotient	E	$Cl = Q \cdot E$ (Q=Organdurchblutung)

Tab. 2: Wichtige pharmakokinetische Kenngrößen (D=Dosis, ges=gesamt, Int=Integral, Konz=Konzentration, z=zentral)

Extraktionsquote vermindert. Da der tubuläre pH-Wert während körperlicher Anstrengungen sinkt – damit saurer wird –, kann man daraus schließen, dass hydrophobe schwache Säuren ($pK_a > 3$) bei geringem Ionisationsgrad vermehrt, dagegen hydrophobe schwache Basen ($pK_a < 8$) vermindert rückresorbiert und folglich Basen besser ausgeschieden werden [45]. Der zirkadiane Rhythmus, der eine Ansäuerung des nächtlichen Urins zur Folge hat, muss ebenfalls berücksichtigt werden. In der Tabelle 1 sind die für den Einfluss von Sport auf die Pharmakokinetik relevanten physiologischen Funktionen zusammengefasst.

Pharmakokinetische Kenngrößen

Die zum Verständnis notwendigen pharmakokinetischen Parameter sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. Eine kurze übersichtliche Einführung in die Grundlagen der Pharmakokinetik geben die Monographien von Gladtko u. v. Hattingberg [18] und Klotz [22]. Die Mean Residence Time (MRT, mittlere Verweilzeit) ist eine weniger geläufige pharmakokinetische Größe. Sie gibt die mittlere fik-

tive Zeit an, die ein Pharmakonmolekül im Organismus verweilt. Sie lässt sich über die Beziehung $MRT = AUMC/AUC$ errechnen. Dabei entspricht AUMC der Area under the first moment curve [$AUMC = \int_0^{\infty} tC dt$]. MRT hängt sowohl von der mittleren Absorptionszeit als auch von der mittleren Verteilungszeit ab.

Die Blutspiegelkurven lassen sich in Abhängigkeit vom gewählten Modell und der Applikationsform als Summe von Exponentialtermen darstellen. Für ein einfaches Einkompartimentmodell mit oraler Absorption lautet die entsprechende Gleichung: $C(t) = A \cdot \exp(-k_1 \cdot t) + B \cdot \exp(k_2 \cdot t)$, wobei A und B den Achsenabschnitten und k_1 und k_2 den hybriden Dispositions konstanten entsprechen. Sie werden auch als Hybridkonstanten bezeichnet, da sie von mehreren Komponenten (Geschwindigkeitskonstanten zwischen Kompartments, Elimination) abhängen. Da in diesem einfachsten Fall $A = -B$ ist, lässt sich diese Form leicht in die bekannte Bateman-Gleichung $C(t) = D/VD \cdot ka/ka_{kel} \cdot (\exp(-kel \cdot t) - \exp(-ka \cdot t))$ überführen. Diese Summengleichung dient als Grundlage für die Simulationen von Blutspiegelkurven nach wiederholter Gabe unter dem fiktiven Einfluss sportlicher Aktivität.

Effekt von sportlicher Aktivität auf die Pharmakokinetik in klinisch-pharmakologischen und experimentellen Untersuchungen

Klinische Studien

In der Tabelle 3 sind einige Ergebnisse von klinisch-pharmakologischen Untersuchungen im Überblick dargestellt. Medikamente mit einer engen therapeutischen Breite wie z. B. Theophyllin, Digoxin oder Insulin können durch sportliche Aktivität in klinisch relevantem Ausmaß beeinflusst werden. Durch die erhöhten Plasmaspiegel bei der Theophyllintherapie nach akuter zweistündiger Belastung mit etwa 50 % VO_2max können toxische Effekte hervorgerufen werden. In Bezug auf das Digoxin (eine Stunde Belastung mit einer Herzfrequenz 120–140 min^{-1}) ist die Interpretation dadurch erschwert, da zwar einerseits die Konzentration während sportlicher Aktivität abnimmt, aber andererseits Digitalis sich möglicherweise in der Muskulatur und dem Myokard anreichert. Die Pharmakokinetik von Propranolol, einem blutflusslimitierten Pharmakon, wird vor allem durch individuelle Faktoren bestimmt, so dass auf Grund der großen Variabilität keine allgemeine Aussage über den Einfluss von Sport möglich scheint. Propranolol und Verapamil, beide lipophile perfusionslimitierte Arzneimittel, antagonisieren die sportbedingten verringerten Verteilungsvolumina mit dem unter Sport (sieben Stunden leichte Belastung) verringerten hepatischen Blutfluss. Die Pharmakokinetik des lipophoben, renal eliminierten Betablockers Atenolol wird offensichtlich durch Sport (70 % VO_2max über 25 min) nicht wesentlich verändert. Unter diesen Studienbedingungen zeigen sowohl Propranolol als auch Verapamil kurzfristige höhere Spiegel, die durch

Studie	Substanz	Belastung	Effekt
Ylitalo et al.	Tetrazyklin Doxycyclin Sulphamethizol	akut	Zu: C, AUC Zu: C, AUC Zu: C, AUC
Swarts et al.	Pralidoxim PAH	akut	Zu: V_d , HWZ Ab: Cl_r Zu: V_d , HWZ Ab: Cl_r
Sweeny	Lidocain	akut	Zu: C_{ss}
Theilade et al.	Antipyrin	akut	Ab: V_d , HWZ
Klotz u. Lücke	Diazepam	akut	keine Veränderung
Balasubramaniam	Amylobarbital	akut	Zu: V_d An: HWZ
Pedersen et al.	Digoxin	akut	Zu: C_{ss}
Jogstrand u. Andersson	Digoxin	akut	Zu: Abs., C_{ss} Ab: ren. Elim.
Frenkl et al.	Antipyrin Spironolacton	chron	Ab: HWZ Ab: HWZ
Boel et al.	Antipyrin Aminopyrin	chron	Zu: Cl Zu: Cl
Féry u. Balasse	Ketonkörper	akut	Keine Veränd.
Strömberg et al.	Midazolam Adrenalin	akut	Ab: C_{max} , HWZ Zu: V_{ss}/F keine Veränd.
Schlaeffer et al.	Theophyllin	akut	Ab: V_d , Cl Zu: C
Lorino et al.	Tc-DTPA	akut	Zu: Cl_{pulm}
Gjesdal et al.	Nitratpflaster	akut	Zu: C
Collomp et al.	Koffein	akut	Zu: C_{max} Ab: HWZ, V_d
Kamimori et al.	Atropin im	akut	Zu: C_{max} , AUC, Abs Ab: HWZ, V_d , Cl
Frank et al.	Propranolol	akut	Große Variabilität
Le Coz et al.	Bisoprolol	akut	Unv: C_{max} , t_{max} HWZ, Cl_{ren} Ab: AUC
Rumble et al.	Paracetamol	Schlaf vs. Ruhe/Gehen	Zu: Abs
Varlet-Marie et al.	EPO sc, iv	Trainiert vs. nicht trainiert	Zu: Cl_{tot}
Mauriz et al.	Antipyrin (AT)	3*60 min/Wo über 12 Wo an- und aerob	Zu: Cl_{sal} , 4-OH-AT, OH-Methyl-AT Ab: HWZ Unv: Cl_{ren} , Nor-AT
Sawrymowicz	Paracetamol, ASS	Ergometer 50 % VO_2max 6*20 min	Unv: Cl_{tot} , HWZ (keine Abh. vom Leberblutfluss)
Panton et al.	Propranolol (jüngere und ältere Probanden)	Ausdauer 3*40 min/Wo über 16 Wo	Keine Veränderung (C_{max} , t_{max} , AUC, HWZ, Proteinbind.)

Tab. 3: Wichtige pharmakokinetische Kenngrößen (D=Dosis, ges=gesamt, Int=Integral, Konz=Konzentration, z=zentral)

ein verringertes Verteilungsvolumen bedingt sind. Die Pharmakokinetik des kardioselektiven Betablockers Bisoprolol variiert nach körperliche Aktivität und oraler

Studie	Substanz	Spezies/Bel.	Effekt
Lew et Quintanilha	Paracetamol	Ratte/c	Zu: GSH, Katalase, G-6-PD
Packer et al.	Vit E	Ratte def/c Ratte norm/c	Zu: C_{gew} Ab: C_{gew}
Mundie et al.	Atropin im	Schafe/a	Zu: C_{max} Ab: t_{max} , V_{dss}
Sweeny et al.	Au-Aerosolpart	Hamster/c	Zu: Cl_{pulm} , Deposition
Ardies et al.	Ethanol	Ratte/a Ratte/c	Zu: Cl, Lebermet. Zu: Cl, Lebermet.
Authie et al.	Phenylbutazon iv Dexamethason iv	Pferde 3 h Ritt	Ab: Cl_{tot} , Cl_{hep} , V_d Unv.: HWZ
Suzuki et Tagami	Tetanus toxoid	Mäuse ip	Zu: Immunantwort Zu: IgG-HWZ
Aramaki et al.	Koffein (CA)	Pferd/1.000 m Galopp	Zu: Theophyllin, Theobromin Ab: AUC, HWZ, CA

Tab. 4: Tierexperimentelle Daten im Laufrad und auf dem Laufband – wenn nicht anders spezifiziert (Def: defizitäre Fütterung; norm: vollwertige Ernährung, c: chronisch, gew Gewebe)

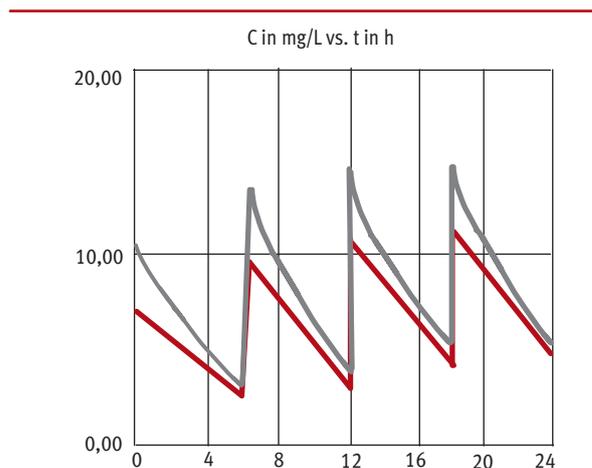


Abb. 1: Folge körperlicher Aktivität auf die Pharmakokinetik von intramuskulär (anterolateraler Oberschenkel) appliziertem Atropin. Für die Simulation der wiederholten Gabe wurden die von Kamimori et al. (1990) auf der Basis einmaliger Gabe (sieben gesunde männliche Probanden, 19-32 Jahre; Einzeldosis: 2 mg Atropin) berechneten pharmakokinetischen Parameter verwendet. Die Simulation entspräche entweder Injektionen unter Ruhebedingungen (untere Kurve; HWZ=4,2 h, $k_a=0,482$ 1/min, $V_d=278$ L) oder Injektionen unter identischer Belastung (jeweils 25 min Fahrrad-Ergometrie vor und 3×25 min Fahrrad-Ergometrie nach jeder i.m.-Gabe mit 40% VO_{2max} ; obere Kurve; HWZ=3,4 h, $k_a=1,1$ 1/min, $V_d=182$ L).

Einnahme nicht substanziiell, wobei die AUC höchstens geringfügig abnimmt [24]. Da die renale Clearance stabil bleibt, ist es naheliegend, dass Sport die orale Verfügbarkeit (Resorption, Leberpassage) geringfügig verringert.

Koffein per os zeigt einen sportinduzierten Metabolismus, so dass es schneller hepatisch verstoffwechselt wird. Durch die schnellere Resorption werden aber höhere C_{max} -Werte gemessen. Auffallend ist, dass Antipyrin, obwohl in Bezug auf den Metabolismus dem Kof-

fein vergleichbar, keine gesteigerte Clearance aufweist. Erklärt wird dieses Phänomen damit, dass während sportlicher Aktivität eine verringerte Diffusion in die Leberzellen vorliegt, so dass Antipyrin nur unvollständig enzymatisch metabolisiert werden kann. Allerdings scheint ein intensives langfristiges Training über mehrere Wochen die hepatische oxidative Kapazität, die durch Antipyrin charakterisiert wird, zu verbessern.

Der Sport treibende Diabetiker ist sicher mit dem Risiko einer Hypoglykämie konfrontiert. Dies resultiert einerseits aus einer verbesserten Resorption des Insulins, wenn die Injektion während akuter Belastung erfolgt, andererseits wird sich durch den reduzierten Glukoseverbrauch der Bedarf an Insulin auch langfristig verringern. Den verminderten Clearancewerten, die unter körperlicher Aktivität sowohl nach Gabe von Procain (vier Stunden Basketball) als auch bei Lidocain (eine Stunde 200 Watt) gefunden wurden, sollte Beachtung geschenkt werden, auch wenn die Relevanz der um etwa 50% höheren Blutspiegel während sportlicher Tätigkeit nicht endgültig geklärt ist. Interessant ist die Tatsache, dass auch Wachstumsfaktoren wie EPO unter sportlicher Aktivität – bei Athleten – schneller – zweimal höhere Clearance – ausgeschieden werden, wobei eine Flip-Flop-Kinetik nach subkutaner Gabe die Interpretation erschwert (Anmerkung: in diesem Fall überlagern sich Absorptions- und Eliminationsvorgänge).

Die höheren Blutspiegel, die Tetrazykline und Sulfamethiazol unter sportlicher Aktivität aufweisen, werden in erster Linie auf das verringerte Verteilungsvolumen nach Belastung zurückgeführt. Weder Paracetamol noch ASS zeigen offensichtlich nach üblichen sportlichen Aktivitäten in ihren kinetischen Eigenschaften klinisch relevante Abweichungen.

Tierexperimentelle Studien

In der Tabelle 4 sind einige Ergebnisse von akuten und chronischen tierexperimentellen Untersuchungen aufgelistet. Interessant ist die Beobachtung, dass der Alkoholmetabolismus der Ratte sowohl nach akuter als auch nach chronischer Belastung gesteigert wird. Neben der Alkoholdehydrogenase-Aktivität kann besonders das MEOS (microsomal ethanol oxidizing system, Cytochrom P450 IIE1) für diese Steigerung der Metabolisierungsrate verantwortlich zeichnen. Die Resorption nach Atropininjektion beim Schaf ist erwartungsgemäß nach Belastung, ersichtlich aus der höheren C_{max} und der niedrigeren t_{max} , beschleunigt. Der Effekt der körperlichen Belastung ist besonders dann sehr groß, wenn das Atropin kurz vor der Belastung injiziert wird.

Chronische Dauerbelastung aktiviert offenkundig die hepatische Elimination von Paracetamol, da die Leber resistenter gegen Glutathion-Depletion wird und man eine gesteigerte Katalaseaktivität beobachtet. Die Glutathionreserve, die z.B. durch Gabe von Acetylcystein verbessert wird, wirkt prophylaktisch gegen toxische Effekte bei hohen Paracetamoldosen. Dagegen scheinen

sich Dexamethason und Phenylbutazon bei Pferden nach Ausdauerbelastung durch eine etwas geringere hepatische Clearance auszuzeichnen.

Die Deposition in der Lunge und die Lungen clearance werden durch körperliche Aktivität – effektive Kontaktzeit mit dem Atemstrom nimmt zu – optimiert. Damit erhöht sich einerseits die inhalierte Substanzmenge, andererseits werden deponierte Partikel wieder schneller exhaliiert. Einerseits verbessert körperliches Training in reiner Luft die pulmonale Elimination von Partikeln, andererseits könnte durch körperliche Aktivität die pulmonale Deposition von Aerosolteilchen optimiert werden. In Bezug auf Impfungen ist der Hinweis wertvoll, dass offenbar die Immunantwort – in diesem Fall Tetanusantikörper – durch körperliche Belastung im Tierversuch gefördert wird.

Simulation wiederholter Gaben unter Einfluss körperlicher Aktivität

Abbildung 1 zeigt die Blutspiegel von Atropin nach fiktiver Belastung bzw. unter Ruhebedingungen bei gesunden Probanden. Die Simulation der intramuskulären Atropininjektionen und nachfolgender Resorption aus dem muskulären Depot demonstriert, dass sich unter körperlicher Belastung erwartungsgemäß deutlich höhere Spiegel ergeben, die schon nach der ersten Injektion ausgeprägt sind. Der muskuläre Blutfluss, der infolge der Aktivität ansteigt, führt zu einer schnelleren Resorption.

Klinische Bewertung

In der Praxis muss man berücksichtigen, dass körperliche Belastungen in der Regel, anders als bei unserer Simulation vorausgesetzt, weder regelmäßig noch konstant wären. Die einzelnen Studien sind vom Design her zu unterschiedlich, als dass allgemein verbindliche Dosis-Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden können. Die Größenordnung der sportlichen Aktivität, bei der Veränderungen der Pharmakokinetik beobachtet werden, liegt bei etwa 50% VO_{2max} , die über einen Zeitraum von zirka 30 Minuten bis zwei Stunden beibehalten werden. Patienten, die drei- bis viermal pro Woche eine Stunde joggen oder Rad fahren, erreichen aber diese Belastungen. Körperliche Aktivitäten im Beruf oder in der Freizeit können zwar kurzfristig hohe Belastungsniveaus erreichen (z. B. Treppensteigen), werden aber auf Grund der kurzen Dauer und der Pausen zwischen den Belastungen wenig Einfluss auf die Pharmakokinetik ausüben. Sportlich aktive Patienten würden von Studien profitieren, welche die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Belastungsniveau und Pharmakokinetik untersuchen. Nur so wäre es auch möglich, eine unbedenkliche Aktivitätsschwelle anzugeben.

Für die klinische Relevanz wichtig ist, ob die behandelten Patienten Sport treiben können, und wie groß das therapeutische Fenster der Substanz ist. In der Praxis

sind besonders pharmakologisch behandelte Erkrankungen, bei denen Sport erwünscht ist, wie bei Diabetes mellitus, milder Hypertonie oder psychiatrischen Krankheiten, zu beachten. Die enge therapeutische Breite eines Pharmakons spricht dafür, die Wirkung körperlicher Aktivität auf die Pharmakokinetik, unabhängig von der Koinzidenz von Sport und Erkrankung, zu berücksichtigen. Zu dieser Gruppe zählen u. a. Digoxin, Procain, Insulin oder Theophyllin. Besonders die Blutspiegel von Theophyllin können durch regelmäßige sportliche Aktivität deutlich erhöht sein, so dass eine Dosisreduktion – therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist auf jeden Fall sinnvoll – befürwortet wird [36]. Dabei muss auch die schon bestehende Steady-state-Konzentration während Dauertherapie in die Überlegung einbezogen werden. Die Hypoglykämie, die durch eine beschleunigte Resorption nach i. m.-Gabe induziert wird, muss in der praktischen Diabetestherapie beachtet werden [12]. In Bezug auf den sportlich aktiven Diabetiker sollten nach der individuellen Einstellung die Injektionsregionen und der Abstand zwischen Injektion und Aktivität möglichst konstant gehalten werden, um den Einfluss des Faktors Sport prospektiv einschätzen zu können. Wenn möglich, sollte der Injektionsort so gewählt werden, dass während des Sporttreibens nicht unbedingt aktives – vor allem muskuläres – Gewebe involviert wird. Allerdings ist nicht günstig, die Injektionsorte regelmäßig zu wechseln, da damit die Vorhersagbarkeit der Pharmakokinetik und Dynamik erschwert wird [43]. Gerade das Beispiel Insulintherapie unterstreicht die Bedeutung der Sportanamnese in der praktischen Pharmakotherapie.

Die Übersicht soll dazu anregen, kreativ nach möglichen Interaktionen zwischen Sport und Bewegung auf der einen Seite und der Pharmakokinetik auf der anderen Seite zu achten. Sie können dazu beitragen, die Behandlung im Verlauf zu optimieren und sowohl Unterdosierungen als auch Überdosierungen zu vermeiden.

Literatur

1. Ahsan CH, Challenor VF, Daniels R, Renwick AG, Waller DG. The influence of posture on the pharmacokinetics of nifedipine. *Proceedings of the Brit Pharmacol Soc* 1990; 564P.
2. Aramaki S, Suzuki E, Ishidaka O, Momose A. Effects of exercise on plasma concentrations of caffeine and its metabolites in horses. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 1607-1609.
3. Ardies CM, Morris GS, Erickson CK, Farrar RP. Both acute and chronic exercise enhance in vivo ethanol clearance in rats. *J Appl Physiology* 1989; 66: 555-560.
4. Authie EC, Garcia P, Popot MA et al. Effect of an endurance-like exercise on the disposition and detection time of phenylbutazone and dexamethasone in the horse: application to medication control. *Equine Vet J* 2010; 42: 240-247.
5. Baak MA, Mooij JM, Schiffrers PM. Exercise and the pharmacokinetics of propranolol, verapamil and atenolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 547-550.
6. Balasubramaniam K, Mawer GE, Simons PJ. The influence of dose on the distribution and elimination of amylobarbitone in healthy male subjects. *Brit J Clin Pharmacology* 1977; 40: 578-579.
7. Boel J, Andersen LB, Rasmussen B, Hansen SH, Dossing M. Hepatic drug metabolism and physical fitness. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1984; 36: 121-126.

8. Bowdle TA, Patel IH, Levy RH, Wilenski AJ. The influence of free fatty acids on valproic acid plasma protein binding during fasting in normal humans. *Europ J of Clin Pharmacology* 1982; 23: 343-347.
9. Clausen JP. Effect of physical training on cardiovascular adjustment to exercise in man. *Physiological Reviews* 1977; 57: 779-815.
10. Collomp KF, Anselme M, Audran JP, Gay JL, Chanal Prefaut C. Effects of moderate exercise on the pharmacokinetics of caffeine. *Eur J Clin Pharmacology* 1991; 40: 279-282.
11. Costill DL. Sweating: its composition and effects on body fluids. *Annals of the New York Acad of Sci* 1977; 301: 160-174.
12. Felig P. Metabolic and endocrine disorders and exercise. In: Bove et al. (eds). *Exercise Medicine – Physiological principles and clinical applications*. Academic Press, NY 1983, 305-320.
13. Fernquist E, Linde B, Oestman J, Gunnarsson R. Effect of physical exercise on insulin absorption in insulin-dependent diabetics: a comparison between human and porcine insulin. *Clinical Physiology* 1986; 6: 489-498.
14. Féry F, Balasse EO. Effect of exercise on the disposal of infused ketone bodies in humans. *J Clin Endocrinol and Metab* 1988; 67: 245-250.
15. Frank S, Somani SM, Kohnle M. Effect of exercise on propranolol pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacology* 1990; 39: 391-394.
16. Frenkl R, Győre A, Mezeros J, Szebernyi S. A study of enzyme inducing effect of physical exercise in man: The trained liver. *J of Sports Medicine* 1980; 20: 371-376.
17. Gjesdal K, Klemsdal TO, Rykke EO, Bredesen JE. Transdermal nitrate therapy: bioavailability during exercise increases transiently after daily change of patch. *Brit J Clin Pharmacology* 1991; 31: 560-562.
18. Gladtko E, Hattingberg HMV. *Pharmakokinetik*. Springer, Heidelberg 1973.
19. Jogestrand T, Andersson K. Effect of physical exercise on the pharmacokinetics of digoxin during maintenance treatment. *J Cardiovascular Pharmacology* 1989; 14: 73-76.
20. Kamimori GH, Smallridge RC, Redmond DP, Belenky GL, Fein HG. The effect of exercise on atropine pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 395-397.
21. Kligman AM. A biological brief on percutaneous absorption. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1983; 9: 521-560.
22. Klotz U. *Klinische Pharmakokinetik*. Gustav Fischer, Stuttgart 1979.
23. Klotz U, Lücke C. Physical exercise and disposition of diazepam. *Brit J Clin Pharmacology* 1978; 5: 349-350.
24. Le Coz F, Sauleman P, Poirier JM et al. Oral pharmacokinetics of bisoprolol in resting and exercising healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 18-24.
25. Lew H, Quintanilha A. Effects of endurance training and exercise on tissue antioxidative capacity and acetaminophen detoxification. *Europ J of Drug Metabol and Pharmacokinetics* 1991; 16: 59-68.
26. Lorino AM, Meignan M, Bouissou P, Atlan G. Effects of sustained exercise on pulmonary clearance of aerosolized ^{99m}Tc-DPTA. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2055-2059.
27. Lowenthal DT, Broderman SJ. The effects of exercise on genitourinary function. In: Bove et al. (eds). *Exercise medicine physiological principles and clinical applications*. Academic Press, NY 1983, 321-334.
28. Mauriz JL, Taberner B, Garcia-Lopez J et al. Physical exercise and improvement of liver oxidative metabolism in the elderly. *Eur J Appl Physiol* 2000; 81: 62-66.
29. Mundie TG, Pamplin CL, Phillips YY, Smallridge RC. Effect of exercise in sheep on the absorption of intramuscular atropine sulfate. *Pharmacology* 1988; 37: 132-136.
30. Packer L, Almada AL, Rothfuss LM, Wilson DS. Modulation of tissue vitamin E levels by physical exercise. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570: 311-321.
31. Panton LB, Guillen GJ, Williams L et al. The lack of effect of aerobic exercise on propranolol pharmacokinetics in young and elderly adults. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 885-894.
32. Pedersen KE, Madsen J, Kjaer K, Klitgaard NA, Hvidt S. Effects of physical activity and immobilization on plasma digoxin concentration and renal digoxin clearance. *Clin Pharmacology and Therapeutics* 1983; 28: 303-308.
33. Rowell LB. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiological Reviews* 1974; 54: 75-159.
34. Rumble RH, Roberts MS, Denton MJ. Effects of posture and sleep on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) and its metabolites. *Clin Pharmacokinetics* 1991; 20: 167-173.
35. Sawrymowicz M. The effect of exercise on the pharmacokinetics of acetoaminophen and acetylsalicylic acid. *Ann Acad Med Stettin* 1997; 43: 57-66 (Polnisch).
36. Schlaeffer F, Engelberg I, Kaplanski J, Danon A. Effects of exercise and environmental heat on theophylline kinetics. *Respiration* 1984; 45: 438-442.
37. Strömberg CJ, Vanakoski KT, Olkkola A, Lindquist T, Sepälä, Laitinen LA. Exercise alters the pharmacokinetics of midazolam. *Clin Pharmacol Therap* 1992; 51: 527-532.
38. Suzuki K, Tagami K. Voluntary wheel-running exercise enhances antigen-specific antibody-producing splenic B cell response and prolongs IgG half-life in the blood. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94: 514-519.
39. Swartz RD, Sidell FR. Effects of heat and exercise on the elimination of pralidoxime in man. *Clin Pharmacology and Therap* 1973; 14: 83-89.
40. Sweeny GD. Drugs – some basic concepts. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1981; 13: 247-251.
41. Sweeny TD, Tryka A, Brain JD. The effect of exercise on redistribution and clearance of inhaled particles from hamster lungs. *J Appl Physiology* 1990; 68: 967-972.
42. Theilade P, Hansen JM, Skovsted L, Kampman JP. Effects of exercise on thyroid parameters and on metabolic clearance rate of antipyrine in man. *Acta Endocrinologica* 1979; 92: 271-276.
43. Toni S, Reali MF, Barni F et al. Managing insulin therapy during exercise in type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed* 2006; 77 (Suppl. 1): 34-40.
44. Varlet-Marie E, Guadard A, Audran M et al. Pharmacokinetic modeling recombinant human erythropoietin in athletes. *Int J Sports Med* 2003; 24: 252-257.
45. Ylitalo P, Hinkka P, Neuvonen PJ. Effect of exercise on the serum level and urinary excretion of tetracycline, doxycycline and sulphamethizole. *Europ J Clin Pharmacology* 1977; 12: 367-373.

Die Originalversion dieses Beitrags erschien in:
 Neurologie & Rehabilitation 2013; 19(4): 261-266
 Schwerpunkttheft »MS und Sport«

Interessenvermerk

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Dr. rer. nat. Horst J. Koch MFPD DCPSA
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 HELIOS Klinikum
 Gartenstraße 6
 D-08280 Aue
 E-Mail: horst.koch@helios-kliniken.de